Aus der Universitätsfrauenklinik Basel
(Direktor: Prof. Th. Koller)
und der Frauenklinik des Kantonsspitals Luzern
(Chefarzt: PD. Dr. G. A. Hauser)
Arbeit unter der Leitung von PD. Dr. G. A. Hauser

Das diagnostische Vorgehen bei primärer Amenorrhöe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
HANS KUMSCHICK
von Richenthal (LU)

1966
Druck Schwabe & Co.
Basel

Aus der Universitätsfrauenklinik Basel
(Direktor: Prof. Th. Koller)
und der Frauenklinik des Kantonsspitals Luzern
(Chefarzt: PD. Dr. G. A. Hauser)
Arbeit unter der Leitung von PD. Dr. G. A. Hauser

Das diagnostische Vorgehen bei primärer Amenorrhöe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
HANS KUMSCHICK
von Richenthal (LU)

1966
Druck Schwabe & Co.
Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. Th. Koller

Tag der Promotion: 11. März 1966

UNIV. LEIDEN BIBL.

Sonderdruck aus der
Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
96. Jahrgang 1966, Nr. 33, Seite 1055–1065

Die Intersexualitätsforschung ist in den letzten Jahren sehr rasch zu einem wissenschaftlichen und klinischen Spezialgebiet geworden. Gefördert wurde diese Entwicklung durch die neue Möglichkeit der Kerngeschlechtsbestimmung [2] und Chromosomenanalyse [14, 23], durch verfeinerte Sexualhormonuntersuchungen und nicht zuletzt durch neue experimentalmedizinische Erkenntnisse [24, 34, 36, 57]. Diese Fortschritte zusammen mit dem Bekanntwerden bisher nicht bekannter, heute genau umschriebener Krankheitsbilder führten denn auch zu einer Neuorientierung in der Beurteilung der primären Amenorrhöe. Denn vielfach ist, vor allem in der gynäkologischen Praxis, das Symptom der primären Amenorrhöe der Angelpunkt für die Erfassung einer Endokrinopathie oder Hemmungsmißbildung.

Unter diesem Gesichtspunkt haben wir insgesamt 101 Fälle von primärer Amenorrhöe ausgewertet. Ziel dieser Arbeit soll die Darstellung eines rationellen Untersuchungsganges sein, nachdem die verschiedenen Krankheitsbilder entsprechend ihrer Häufigkeit zusammengestellt und die Symptomatik kritisch bewertet worden ist.

Definition: Wenn bis zu einem gewissen Altersjahr die spontane Menarche nicht eingetreten ist, spricht man von primärer Amenorrhöe. Als Grenze wurde

früher das 20. Altersjahr festgelegt [25]. Wenn man berücksichtigt, daß im Jahre 1900 das durchschnittliche Menarchealter bei einem Kollektiv von 1000 Frauen bei 17,6 Jahren lag [20], schien dies berechtigt. Da in einem ähnlichen Kollektiv von 564 Frauen um 1950 das durchschnittliche Menarchealter auf 14,3 Jahre abgesunken war [20], *so erscheint es angebracht, heute von einer primären Amenorrhöe zu sprechen, wenn die Menarche bis zum 18. Altersjahr nicht spontan aufgetreten ist.*

Systematik: Die primäre Amenorrhöe ist ein relativ seltenes und ätiologisch uneinheitliches Leiden. Sie stellt in diagnostischer wie auch in therapeutischer Hinsicht immer ein ernstes Problem dar. Es liegen ihr meistens tiefgreifende somatische Störungen zugrunde. Sie tritt als Leitsymptom verschiedener, meist genau abgrenzbarer Krankheitsbilder in Erscheinung. Die Einteilung der Krankheitsbilder (Abb. 1), die mit dem Leitsymptom der primären Amenorrhöe einhergehen, kann nach Krankheit, Lokalisation und Pathogenese erfolgen. Die lokalisatorischen Gesichtspunkte ergeben

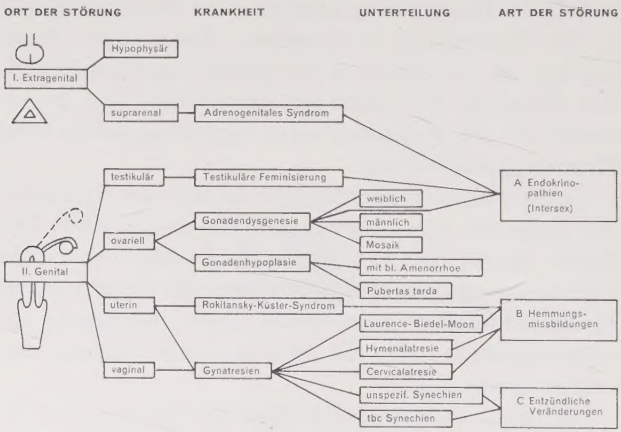

Abb. 1. Einteilung der primären Amenorrhöen nach lokalisatorischen und pathogenetischen Gesichtspunkten.

ein weniger klares Bild als die pathogenetischen, wo zwischen Endokrinopathien (Intersexformen), Hemmungsmißbildungen und entzündlichen (erworbenen) Veränderungen unterschieden werden kann.

Krankengut

Das bearbeitete Krankengut wurde an der Universitätsfrauenklinik Basel und an der Frauenklinik des Kantonsspitals Luzern seit 1960 gesammelt[1]. Die Verteilung nach Art der Störung bei den 101 ausgewerteten Fällen[2] (Abb. 2) ergab, daß die *primären Ovarialerkrankungen* mit ca. 50% deutlich im Vordergrund stehen.

1. In ungefähr der Hälfte der Ovarialerkrankungen und mit 24% des Gesamtanteils handelt es sich um Fälle von *Gonadendysgenesien*. 46% davon sind chromatinpositive Gonadendysgenesien, 12% machen die Mosaikfälle aus, 42% sind chromatinnegative Individuen mit einer XY- oder X0-Struktur. Es zeigt sich auch hier wie in der Literatur der letzten Jahre [50] ein Aufholen der «weiblichen» Gonadendysgenesien, nachdem zunächst mehr «männliche» Fälle bekannt geworden waren.

2. Die andere Hälfte der Ovarialerkrankungen bildet die *Ovarial- oder Gonadenhypoplasie* mit allen Formen von Minder- und Fehlentwicklungen der Ovarien, wo histologisch jedoch im Gegensatz zu den Gonaden-

[1] Folgenden Ärztinnen und Ärzten möchten wir für die Überlassung von Krankengeschichten und für die Zuweisung von Patientinnen danken: Frl. Dr. Ehrat, Zürich, Fr. Dr. Hutton, Basel, Fr. Dr. Bieler, Wien, Prof. Th. Koller, Basel, Prof. Wenner, Liestal, Prof. Kepp, Gießen, PD. Dr. Walser, Basel, Dr. Stucki, Porrentruy, Dr. Gianella, Luzern, Dr. Koch, Luzern. Dr. Scherrer, Frauenfeld, Dr. Rieben, Interlaken, Dr. Pulver, Luzern, Dr. Marti, Basel, Dr. Stöckli, Zug, Dr. Biener, Winterthur.

[2] Von diesen Fällen sind bereits publiziert: Gonadendysgenesie: 16 Fälle [16, 17, 18, 25], Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom: 12 Fälle [21], testikuläre Feminisierung: 10 Fälle [15, 19], adrenogenitales Syndrom: 1 Fall [18], tuberkulöse Atresie: 1 Fall [47].

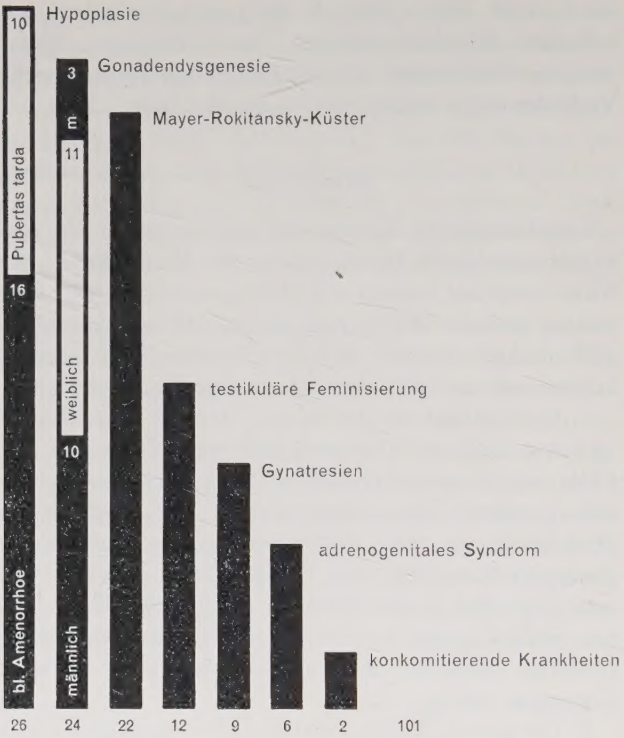

Abb. 2. Verteilung von 101 Fällen mit primärer Amenorrhöe nach Art der Störung.

dysgenesien Follikel nachgewiesen werden können. In katamnestischer Hinsicht lassen sich hier zwei Gruppen unterscheiden: a) In $^2/_5$ der Fälle traten noch im Alter von 19–31 Jahren spontane Menstruationen auf; diese Form der Hypoplasie kann als *Pubertas tarda* bezeichnet werden. b) In $^3/_5$ der Fälle sind bisher keine spontanen Menstruationen aufgetreten. Diese Fälle unterscheiden sich meistens klinisch kaum von der Gonadendysgenesie.

3. Als dritthäufigste Ursache der primären Amenorrhöe zeigte sich das *Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom* (nach Hauser u. Mitarb. [20] eine Hemmungsmiß-

bildung mit unausgehöhltem, zweihörnigem Uterusrudiment und Vaginalaplasie) mit 22% der Fälle.

4. An vierter Stelle steht mit 12% die *testikuläre Feminisierung* (TF), deren Diagnose meist schnell gesichert werden kann.

5. Mit 9% stehen an nächster Stelle seltenere Affektionen, die wir unter *Gynatresien* zusammengefaßt haben. Die Hälfte dieser Fälle wies als Ursache der primären Amenorrhöe eine *Genitaltuberkulose* mit Zerstörung des Endometriums auf. In diese Gruppe haben wir auch einen Fall von *Hymenalverschluß mit Haematocolpos* und einen Fall von isolierter partieller Vaginalatresie bei *Laurence-Biedl-Moon-Syndrom* (heredodegenerative Erkrankung mit Retinitis pigmentosa, Oligophrenie, Hypogenitalismus, Poly- oder Brachydaktylie und Fettsucht und zusätzlichen fakultativen Mißbildungen, wie Atresia ani, Vaginalatresien oder Knochenanomalien) eingereiht.

6. Als einheitliche Gruppe mit 6% zeigt sich das *adrenogenitale Syndrom mit kongenitaler Nebennierenrindenhyperplasie* (AGS). Bei diesen Fällen, die allerdings therapeutisch die dankbarsten sind, ergeben sich, besonders in Grenzfällen, meist erhebliche diagnostische Schwierigkeiten.

7. Sehr selten sind primäre Amenorrhöen als Folge *konkomitierender Krankheiten*. Wir konnten 2 Fälle von Anorexia mentalis beobachten.

Das diagnostische Vorgehen

Beim Untersuchungsgang (Tab. 1), wie er sich bei der Abklärung vieler Fälle primärer Amenorrhöe bewährt hat, hat sich gezeigt, daß die ambulante Abklärung in den meisten Fällen zur Diagnosestellung genügt. Einzig die Differenzierung zwischen Gonadendysgenesie und Ovarialhypoplasie, die eine bedeutende prognostische und therapeutische Bedeutung hat, erfordert eine Gonadenbiopsie. Ebenso kann die aller-

Tabelle 1 Das diagnostische Vorgehen bei primärer Amenorrhöe

Untersuchungsmethode	Symptome	Krankheit (m = Mosaik)
1. Familienanamnese	in der mütterlichen Familie andere Fälle von primärer Amenorrhöe	testikuläre Feminisierung
2. Persönliche Anamnese	Virilisierung seit Jugend/Pubertät	adrenogenitales Syndrom
3. Allgemeinstatus	a) *Kleinwuchs* (K) | K + M	Gonadendysgenesie ♂
	b) *Mißbildungen* (M) | K ohne M	Gonadendysgenesie ♀ Gonadenhypoplasie
	c) *Mammaentwicklung:* keine	adrenogenitales Syndrom Gonadendysgenesie ♂ ♀ m
	gering	Gonadendysgenesie ♂ ♀ m Gonadenhypoplasie
	d) *Pubes-/Axillarbehaarung:* keine	testikuläre Feminisierung
	gering	Gonadendysgenesie ♂ ♀ m Gonadenhypoplasie
	e) *Inguinalhernien*	testikuläre Feminisierung
4. Genitalstatus	a) *Äußeres Genitale:*	
	Hymen geschlossen: dahinter Tumor	Haematocolpos
	keine Vagina	Mayer-Rokitansky-Küster
	Urethra dorsalwärts, trichterförmig	Mayer-Rokitansky-Küster
	b) *Vagina:* fehlt	Mayer-Rokitansky-Küster testikuläre Feminisierung
	kurz oder blind endend	testikuläre Feminisierung Mayer-Rokitansky-Küster
	c) *Uterus* fehlt bei vorhandener Vagina	testikuläre Feminisierung
5. Genetisches Geschlecht	*negativ* («männlich»)	Gonadendysgenesie ♂ echter Hermaphrodit testikuläre Feminisierung

6. Hormonuntersuchungen	a) *17-Ketosteroide:* sehr hoch	adrenogenitales Syndrom
	wie beim Mann	testikuläre Feminisierung
	b) *Gonadotropine* erhöht	Gonadendysgenesie ♀ ♂ m Gonadenhypoplasie ev. testikuläre Feminisierung
	c) *Östrogene:* erhöht	adrenogenitales Syndrom Gonadendysgenesie ♀ ♂ m
	vermindert	Gonadendysgenesie ♀ ♂ m Gonadenhypoplasie ev. testikuläre Feminisierung
7. Röntgenuntersuchung	a) *Thoraxaufnahme:* Vitium	Gonadendysgenesie ♀ ♂ m
	b) *Urographie:* Mißbildung	Mayer-Rokitansky-Küster Gonadendysgenesie ♀ ♂ m
	c) *Knochenalter:* beschleunigt	adrenogenitales Syndrom
	verzögert	Gonadendysgenesie ♀ ♂ m
	d) *Retropneumoperitonaeum:* vergrößerte Nebennieren	adrenogenitales Syndrom
	e) *Kolpohysterographie:* Synechien	Gynatresien
	Sinus urogenitalis	adrenogenitales Syndrom
8. Curettage	*Endometrium:* atrophisch	adrenogenitales Syndrom Gonadendysgenesie ♀ ♂ m Gonadenhypoplasie
	tuberkulös	tuberkulöse Gynatresie
9. Laparotomie	*Uterus:* fehlt	testikuläre Feminisierung
	zwei kleine Hörner	Mayer-Rokitansky-Küster
10. Histologie	*Gonade:* nur Stützgewebe	Gonadendysgenesie ♀ ♂ m
	Testikel	testikuläre Feminisierung
	Ovotestis oder Ovar und Testis	echter Hermaphrodit
11. Verlauf	spontane Periode/Schwangerschaft	Pubertas tarda

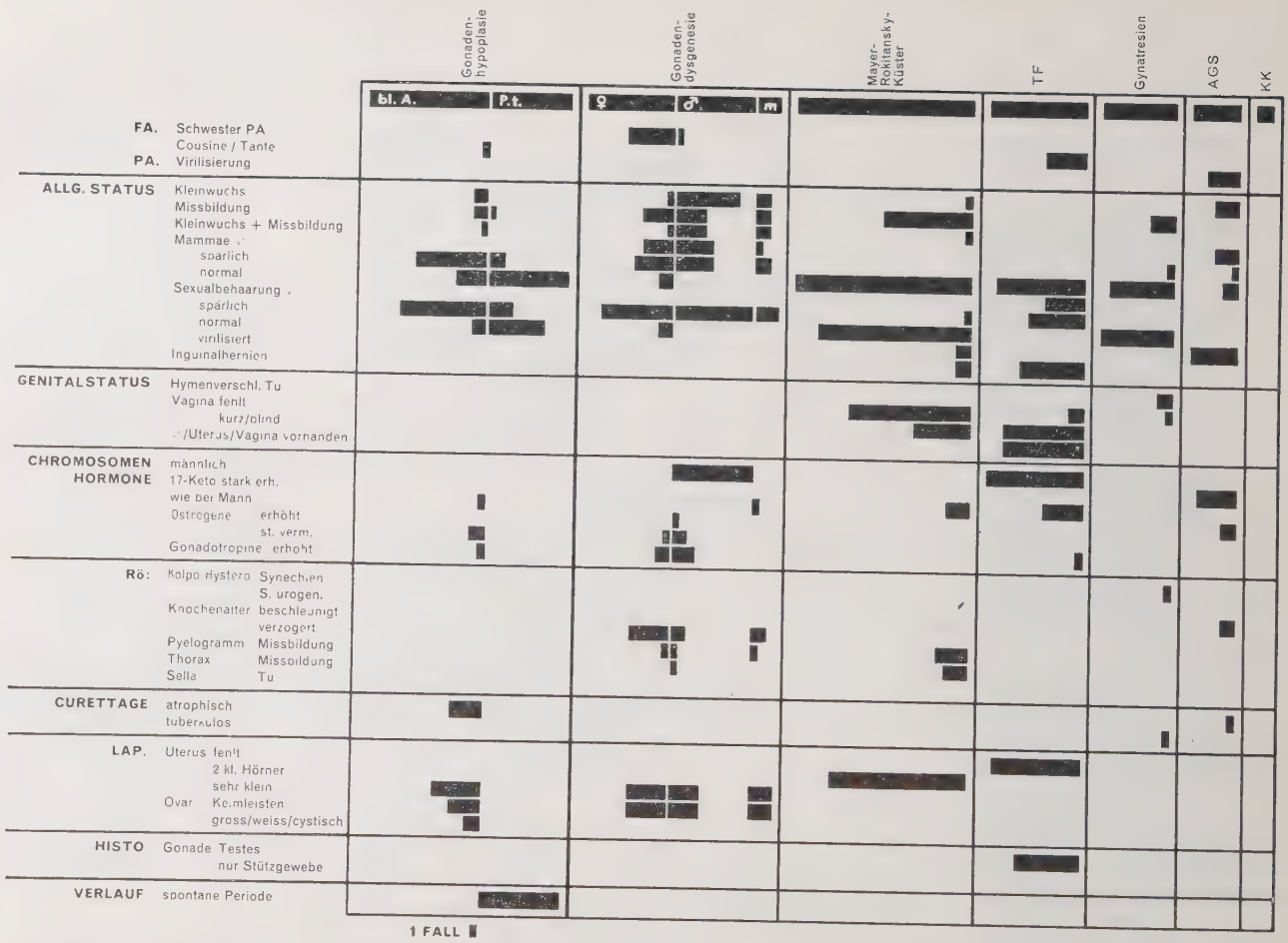

Abb. 3. Häufigkeit der einzelnen Symptome, dargestellt am vorgeschlagenen Abklärungsprocedere (bl. A. = bleibende Amenorrhöe, P.t. = Pubertas tarda, m = Mosaik, KK = konkomitierende Krankheiten).

dings äußerst seltene Diagnose eines Hermaphroditismus verus oder einer Agonadie eine Laparotomie erfordern. Die Häufigkeit der einzelnen Symptome unserer Fälle bei dem in Tabelle 1 vorgeschlagenen diagnostischen Vorgehen ist in Abb. 3 graphisch zusammengestellt. Im folgenden sollen die Symptome und Befunde, wie sich sich geboten haben, dargestellt werden.

1. Familienanamnese

Die Familienanamnese erbringt schon wegweisende Anhaltspunkte für die Diagnose und ist deswegen in allen Einzelheiten zu erheben.

In unseren Fällen von *Gonadendysgenesie* finden sich zweimal 2 Schwestern und einmal 3 Schwestern. Bei einem Schwesternpaar liegt eine «männliche» und eine «weibliche» Gonadendysgenesie vor. In beiden Fällen sind keine Mißbildungen vorhanden. Fälle von primärer Amenorrhöe in der Aszendenz konnten bei der Gonadendysgenesie nicht beobachtet werden. Die gleiche Feststellung machen Perrault u. Mitarb. [38] sowie Vague [54].

Bei der *Gonadenhypoplasie* wird in einem Fall angegeben, daß 2 Tanten mütterlicherseits an primärer Amenorrhöe gelitten hätten. In zwei Fällen wiesen die Mütter eine sehr späte Menarche (18 und 19 Jahre) auf.

In den Fällen mit *testikulärer Feminisierung* ist die Familienanamnese besonders maßgebend. Die testikuläre Feminisierung ist als Geschwistererkrankung schon lange bekannt [22]. Bei unseren 12 Fällen ist ein Geschwisterpaar vorhanden. Bei 3 Patientinnen werden im ersten Fall bei einer Tante und zwei Cousinen mütterlicherseits, beim zweiten Fall bei einer Cousine mütterlicherseits, beim dritten Fall bei einer Tante mütterlicherseits primäre Amenorrhöen angegeben. Nach Untersuchungen von Taillard und Prader [45] überträgt sich das Syndrom immer durch klinisch

gesunde Frauen durch ein wahrscheinlich rezessiv geschlechtsgebundenes Gen.

Das *Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom* bietet in unserem Untersuchungsgut keinen Hinweis für ein familiäres Vorkommen, wie auch schon andere Autoren bestätigt haben [21]. Las Casas dos Santos [28] und Phaneuf [39] fanden allerdings das Syndrom als Familienerkrankung.

Seit 1929 [33] ist bekannt, daß das *adrenogenitale Syndrom* mit kongenitaler Nebennierenrindenhyperplasie erblich ist. Erkrankte Geschwister sind häufiger als erkrankte Glieder verschiedener Generationen innerhalb einer Familie [10]. Bei unseren, allerdings nur 6 Fällen können weder Geschwistererkrankung festgestellt werden noch Anhaltspunkte für ein Vorkommen der Krankheit in der näheren Aszendenz.

Auch die Fälle von *Gynatresien* weisen keine familiäre Häufung auf. Beim Laurence-Biedl-Moon-Syndrom ist das Auftreten von Einzelsymptomen in der Aszendenz bekannt, das Vollsyndrom wurde jedoch in den bekannten Fällen noch nie von den Eltern auf die Kinder übertragen [8].

2. Persönliche Anamnese

Am aufschlußreichsten erweist sich die persönliche Anamnese beim *adrenogenitalen Syndrom* (AGS). Die Art des Krankheitsbildes richtet sich hier nach dem Zeitpunkt des Auftretens des Syndroms. Liegt ein ausgesprochenes kongenitales AGS beim Mädchen vor, so wird es bei der Geburt oder im Kleinkindesalter erfaßt [45]. Es gibt aber Spätmanifestationen des hyperplasiebedingten AGS im späten Kindesalter oder vor der Pubertät [3], was zu einer späten Virilisierung und primären Amenorrhöe führen kann. Bierich [5] nimmt an, daß es sich in diesen Fällen nur um eine scheinbare postnatale Manifestation des AGS handelt. Bis anhin nahm man an, daß ein erworbenes AGS, soweit es in der Kindheit auftritt, stets eine tumoröse Ursache habe.

Alle unsere Patientinnen mit AGS hatten eine frühe Pubarche (4–9 Jahre); stärkere Virilisierungserscheinungen traten mit 7–15 Jahren auf.

Die Angabe, daß im Kindesalter oder später eine Operation wegen einseitiger oder doppelseitiger Leistenhernien durchgeführt wurde, läßt den Verdacht auf *testikuläre Feminisierung* aufkommen; 4 unserer 12 Patientinnen mit dieser Krankheit sind vor Kenntnis des vorliegenden Krankheitsbildes wegen Inguinalhernien operiert worden.

3. Allgemeinstatus

Reiche Ausbeute an typischen, zum Teil pathognomonischen Symptomen bietet die Erhebung des genauen Allgemeinstatus.

a) Körpergröße. – Wir möchten die Beachtung der Körpergröße (Abb. 4) an den Anfang des weiteren diagnostischen Procedere stellen, weil sie in vielen Fällen eine grobe Einordnung gestattet. Als Kleinwuchs bezeichnen wir eine Größe von 150 cm und darunter.

Weitaus am häufigsten findet sich Kleinwuchs bei der «männlichen» *Gonadendysgenesie* und bei den Fällen von Gonadendysgenesie mit Mosaikstruktur. Von 10 Fällen von «männlicher» Gonadendysgenesie zeigen deren 8 eine Größe von 150 cm und darunter, von 3 mit Mosaikstruktur deren 2. In allen Fällen findet sich ein proportionierter Kleinwuchs.

Ein Kleinwuchs von breiter, gedrungener Statur, wie ihn die Hälfte unserer Patientinnen zeigt, ist typisch für das *adrenogenitale Syndrom*. Es sind diejenigen Patientinnen, bei denen die Virilisierungserscheinungen schon früh eingesetzt haben.

Kleinwuchs fanden wir allerdings auch bei anderen Krankheitsbildern, wenn auch ohne Signifikanz: in 1 Fall von 21 «weiblichen» *Gonadendysgenesien*, in 2 Fällen von 25 *Gonadenhypoplasien* (beide in der

Gruppe mit Gonadenhypoplasie mit bleibender Amenorrhöe!), in 1 Fall von *testikulärer Feminisierung* und 1mal (150 cm) unter 25 *Mayer-Rokitansky-Küster-Syndromen.*

Es muß betont werden, daß Kleinwuchs bei «männlicher» Gonadendysgenesie nicht obligat ist, wie früher angenommen wurde [53, 56]. Die eindeutige Tendenz zu männlicher Körpergröße sticht bei der testikulären Feminisierung hervor. Größen von über 180 cm (2 von 12 Fällen) sind auch nach der Literatur nicht selten [9, 30, 32].

b) Mißbildungen. – Neben der Körpergröße muß eventuellen Mißbildungen, die bereits bei der Erhebung

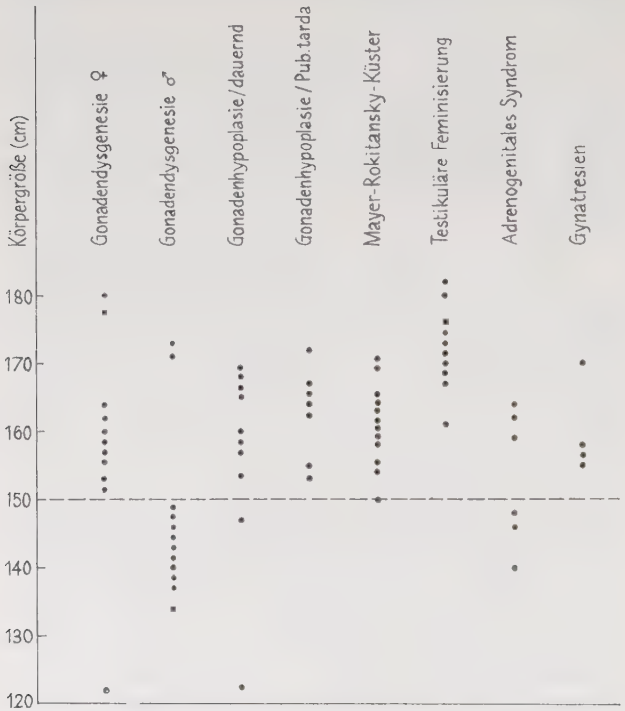

Abb. 4. Körpergröße nach Krankheitsbildern.

des Allgemeinstatus nachgewiesen werden können, besondere Beachtung geschenkt werden.

Bei den Fällen mit *Gonadendysgenesie* fanden wir unter den 11 Patientinnen mit «weiblichem» Chromosomensatz 4 mit äußerlich sichtbaren Mißbildungen (Mikrognathie und Trichterbrust, Pterygium und Plattfüße, kurzer Hals und tiefer Haaransatz). Eine dieser Patientinnen ist unter 150 cm groß. Von den 10 Fällen mit «männlicher» Gonadendysgenesie zeigen 4 extragenitale, äußerlich sichtbare Mißbildungen (Pterygium colli und Cubitus valgus, Trichterbrust, Kyphoskoliose, hoher Gaumen), wobei alle mit Kleinwuchs kombiniert sind. Kleinwuchs, kombiniert mit Mißbildungen, ist bei den Gonadendysgenesien häufig, insbesondere bei den «männlichen», jedoch nicht pathognomonisch. Von den speziellen Formen der Gonadendysgenesie [16] sind in unserem Krankengut enthalten:

reine Gonadendysgenesie (Normalwuchs ohne Mißbildungen, Swyer-Syndrom)	10 Fälle
Gonadendysgenesie mit Kleinwuchs (Rössle-Syndrom, sexogener Kleinwuchs)	5 Fälle
Gonadendysgenesie mit Mißbildungen und Normalwuchs	3 Fälle
Gonadendysgenesie mit Mißbildungen und Kleinwuchs (darunter Turner-Syndrom)	6 Fälle

Die Verteilung dieser verschiedenen Formen auf Grund des genetischen Geschlechts (Abb. 5) zeigt klar, daß chromatinpositive Fälle überwiegend Normalwuchs mit Fehlen von Mißbildungen und chromatinnegative Fälle Kleinwuchs mit Mißbildungen aufweisen. Auch unter den Fällen mit *Gonadenhypoplasie* (27 Fälle) findet sich 1 Fall mit Mißbildung (Trichterbrust), kombiniert mit Kleinwuchs. Extragenitale, äußerlich sichtbare Mißbildungen finden sich weder bei testikulärer Feminisierung noch beim Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom oder beim adrenogenitalen Syndrom. Eine Mikromelie des linken Armes besteht in einem Fall von

Genitaltuberkulose und eine (obligate) Brachydaktylie bei der Patientin mit Laurence-Biedl-Moon-Syndrom.

Außer auf die obgenannten Mißbildungen müssen bei Patientinnen mit primärer Amenorrhöe auch auf tiefstehende Ohren, Gebißmißbildungen, Strabismus convergens und divergens, Rot-Grün-Farbenblindheit, Schlottergelenke, Pigmentnaevi [16] usw. geachtet werden.

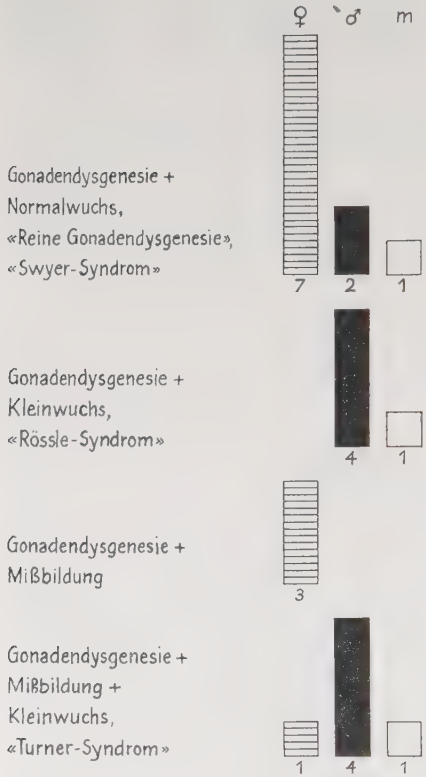

Abb. 5. Zusammenhang zwischen klinischem Bild und genetischem Geschlecht der verschiedenen Formen von Gonadendysgenesie. Bei chromatinpositiven Fällen überwiegen Normalwuchs und Fehlen von Mißbildungen, bei chromatinnegativen Kleinwuchs und Mißbildungen.

c) Mammae. – Gute Indizien für die erste Beurteilung einer primären Amenorrhöe bietet die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Die Mammaentwicklung kann unter den 24 Fällen von *Gonadendysgenesie* nur bei 1 Patientin (XX-chromatin-positiv mit Feminisierung bei Granulosazelltumor) als normal bezeichnet werden. In den anderen Fällen ist die Brustentwicklung spärlich (14 Fälle) oder überhaupt ausgeblieben (9 Fälle). Wie Ehrengut [12] finden auch wir bei den «weiblichen» Gonadendysgenesien etwas weniger ausgesprochene Mammahypoplasie als bei den «männlichen».

Bei der *Gonadenhypoplasie* mit bleibender Amenorrhöe weisen von 16 Patientinnen nur 6 eine normale Brustentwicklung auf, während bei Pubertas tarda unter 11 Fällen 9mal eine gut entwickelte Mamma konstatiert wurde.

Ein Hauptkennzeichen der *testikulären Feminisierung* ist die normale weibliche Brustentwicklung. Mit einer Ausnahme (Grenzfall) weisen alle unsere Patientinnen eine gut entwickelte Drüse auf.

Wie zu erwarten, ist normale Brustentwicklung auch bei allen 34 Patientinnen mit *Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom* vorgefunden worden.

Fehlende Brustentwicklung ist auch ein Symptom des *adrenogenitalen Syndroms*. Bei der Hälfte unserer Patientinnen findet sich allerdings eine gewisse Entwicklung.

d) Pubes- und Axillarbehaarung. – Nicht minder wichtiger Untersuchungspunkt ist die Sexualbehaarung. In den meisten Fällen geht ihre Entwicklung parallel zur Mammagröße. Gerade hier findet sich aber bei der *testikulären Feminisierung* eine wichtige und entscheidende Ausnahme. 7 der 12 TF-Fälle weisen, kontrastierend zur guten Mammaentwicklung, spärliche, 5 überhaupt keine Pubes- und Axillarbehaarung auf. Die eigentlichen «hairless women» [56] sind in

unserem Beobachtungsgut eher in der Minderzahl. Normale Genitalbehaarung wurde in keinem Fall beobachtet. Diese Befunde decken sich mit Befunden von Netter u. Mitarb. [31], Kika u. Mitarb. [27] und Maggi [29].

Die obligate virile Körper- und Pubesbehaarung findet sich in allen Fällen von *adrenogenitalem Syndrom.*

e) Inguinalhernien. – Bei 8 von 12 Fällen mit *testikulärer Feminisierung* sind beidseits 7mal und einseitig 1mal Inguinalhernien festgestellt worden. Obwohl im allgemeinen Inguinalhernien (oder Hernienoperationen in der Anamnese) mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine testikuläre Feminisierung hinweisen, muß doch berücksichtigt werden, daß auch beim *Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom* dieser Befund gelegentlich erhoben werden kann. Zwei unserer 23 Patientinnen weisen ihn auf.

4. Genitalstatus

Die Erhebung des Genitalstatus bringt zusammen mit den bisherigen Untersuchungen in vielen Fällen bereits eine Diagnose von großer Wahrscheinlichkeit oder trägt in den anderen Fällen wesentlich zu weiteren differentialdiagnostischen Überlegungen bei.

a) Äußeres Genitale. – Das äußere Genitale ist in allen Fällen von *Gonadendysgenesie* hypoplastisch mit stark infantiler Vulva, engem, trichterförmigem Introitus und niedrigem, kahnförmig eingezogenem Damm. Nur in 1 Fall von *Gonadenhypoplasie* mit bleibender Amenorrhöe (16 Fälle) und in 6 Fällen von Pubertas tarda (11) ist das äußere Genitale normal entwickelt.

Ein hypoplastisches äußeres Genitale besteht auch in 5 von 12 Fällen mit *testikulärer Feminisierung.* Unter 26 *Mayer-Rokitansky-Küster-Fällen* ist das Genitale nur in 2 Fällen hypoplastisch. Die Mißbildung des Mayer-Rokitansky-Küster-Syndroms läßt sich aber meistens schon allein durch die eingehende Unter-

suchung des äußeren Genitales stellen: Die Urethra steht mehr dorsalwärts als normal, sie ist oft groß und trichterförmig (in 8 von 22 Fällen).

Von Bedeutung ist die *Größe der Clitoris*, die in allen Fällen von *adrenogenitalem Syndrom* vergrößert gefunden wird. Auch in einem Fall von testikulärer Feminisierung (Grenzfall) besteht eine starke Clitorisvergrößerung, eine weniger ausgeprägte in 2 Fällen von *Gonadenhypoplasie* mit bleibender Amenorrhöe und in 2 Fällen von «weiblicher» *Gonadendysgenesie*.

Bei der Beurteilung des *Introitus* kann eventuell bei geschlossenem Hymen der typische Befund eines *Haematocolpos* angetroffen werden.

b) Vagina. – Wenn keine Vagina feststellbar ist, ist eine *testikuläre Feminisierung* oder ein *Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom* in erster Linie in Erwägung zu ziehen. In 16 Fällen von 22 ist beim Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom keine Vagina vorhanden, ebenso in 2 Fällen von testikulärer Feminisierung. Häufiger ist bei der testikulären Feminisierung die kurze, blind endende Vagina (2–5 cm), wie sie sich in den übrigen 8 Fällen findet. Die Vaginalänge bei der testikulären Feminisierung ist übrigens ein direkter Gradmesser der Testesinsuffizienz, wie das Hauser u. Mitarb. [19] bewiesen haben.

Beim Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom kommt die kurze Vagina (3–5 cm) in 6 Fällen vor. Zusammen mit dem oben beschriebenen typischen Urethrabefund lassen sich gewisse Fälle nun klären.

Bei der *Gonadendysgenesie* ist die Vagina in allen 24 Fällen außer einem sehr eng, in der Mehrzahl der Fälle auch bei der *Gonadenhypoplasie* mit bleibender Amenorrhöe, hingegen ist die Vagina bei den Fällen mit Pubertas tarda wenigstens in der Hälfte normal weit.

c) Uterus. – Ein Uterus kann bei der *testikulären Feminisierung* nicht getastet werden, beim *Mayer-*

Rokitansky-Küster-Syndrom selten mehr als ein höchstens kirschgroßes Knötchen. In allen Fällen von Gonadendysgenesie, Gonadenhypoplasie und adrenogenitalem Syndrom ist der Uterus stark verkleinert.

5. Bestimmung des genetischen Geschlechts

Von den Spezialuntersuchungen ohne größeren Aufwand bringt uns die Bestimmung des genetischen Geschlechts (Kerngeschlecht in Blut- und Schleimhautausstrichen) am weitesten und sollte, auch in klaren Fällen, nicht unterlassen werden. Ergibt die Untersuchung «männliches» Geschlecht, ist in den meisten Fällen zusammen mit den obengenannten Untersuchungen die Situation mit Sicherheit geklärt. Bei unseren insgesamt 25 Fällen, wo kein weibliches Kerngeschlecht vorliegt, sind 3 Mosaiktypen und 22 männliche Befunde, von denen 10 einer «männlichen» Gonadendysgenesie und 12 einer testikulären Feminisierung entsprechen. Ein echter Hermaphrodit, der eventuell auch männliches Geschlecht aufweisen kann, existiert in unserem Krankengut nicht.

In speziell ausgewählten Fällen ist eine Analyse des *Chromosomensatzes* angezeigt. Im Falle der Patientin mit der Gonadendysgenesie mit feminisierendem Granulosazelltumor wurde die Analyse veranlaßt: Es zeigte sich eine normal weibliche XX-Struktur.

6. Hormonuntersuchung

Erst nach der Bestimmung des genetischen Geschlechts möchten wir die Hormonuntersuchung gesetzt wissen. Einzig beim adrenogenitalen Syndrom stützt sich die Diagnose neben dem klinischen Befund vorwiegend auf die Hormonuntersuchungen. In den übrigen Fällen sind sie meistens (besonders im Einzelfall) lediglich ein diagnostisches Adjuvans. Im allgemeinen werden die 17-Ketosteroide und die Gonadotropine bestimmt, eventuell auch die Östrogene (Östron, Östradiol und Östriol).

a) 17-Ketosteroide. – Die 17-Ketosteroide (Abb. 6) werden in der Literatur bei der *Gonadendysgenesie* als erniedrigt [7, 35, 36] bis tief normal [13, 14] angegeben. Von unsern Fällen liegen lediglich 2 unter dem Normbereich.

Bei den Fällen mit *Gonadenhypoplasie* mit bleibender Amenorrhöe zeigt sich eine auffallende Häufung erniedrigter, zum Teil stark erniedrigter Werte. Auch bei der Pubertas tarda liegt ein Fall unter dem Normbereich.

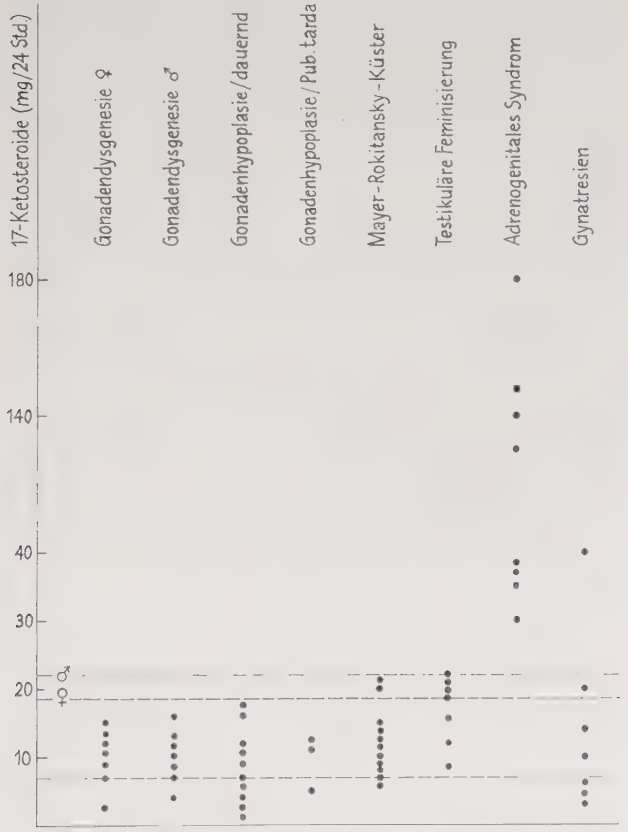

Abb. 6. 17-Ketosteroid-Werte nach Krankheitsbildern.

Bei der *testikulären Feminisierung* liegen 5 von 7 Bestimmungen im männlichen Bereich, was sich mit den Literaturangaben deckt [31, 49].

Das Leitsymptom des *adrenogenitalen Syndroms* ist die Erhöhung der 17-Ketosteroide. Die wichtigste Differentialdiagnose beim erworbenen adrenogenitalen Syndrom zwischen Nebennierenrindenhyperplasie und virilisierendem Nebennierentumor (im Vorpubertätsalter wahrscheinlicher) muß hier immer berücksichtigt werden. Eine 17-Ketosteroid-Ausscheidung von mehr als dem 20fachen der Norm macht einen Tumor wahrscheinlicher [4]. Niedrige Werte schließen einen Tumor nicht aus. Läßt sich die 17-Ketosteroid-Ausscheidung durch Cortison unterdrücken, so handelt es sich um ein hyperplasiebedingtes adrenogenitales Syndrom. Eine stärkere Vermehrung von Dehydroepiandrosteron in der Chromatographie der 17-Ketosteroide spricht dagegen für Tumor. In unseren 6 Fällen von adrenogenitalem Syndrom wurden 17-Ketosteroid-Werte von 30–180 mg/24 Std. gefunden.

b) Gonadotropine. – Im früheren Schrifttum [1, 55] forderte man als pathognomonisches Symptom für eine *Gonadendysgenesie* die Erhöhung der Gonadotropine. Heute weiß man, daß diese auch bei eindeutigem Fehlen von Keimepithel normal sein können. In unseren Gonadendysgenesiefällen sind die Gonadotropine (Abb. 7) (FSH-Bestimmung nach Levin und Tyndale) nur in 2 Fällen von «weiblicher» und in 3 Fällen von «männlicher» Gonadendysgenesie erhöht.

c) Östrogene (Phenolsteroide). – Die Phenolsteroidwerte sind bei der Gonadendysgenesie nach der Literatur [13] übereinstimmend niedrig. In unseren Fällen (Abb. 8) (Phenolsteroidbestimmung nach Keller) ist eine Tendenz zu erniedrigten Werten bei der Gonadendysgenesie und bei der Gonadenhypoplasie offensichtlich. Eher erniedrigte Werte zeigt erwartungsgemäß auch die *testikuläre Feminisierung.*

Die starke Vermehrung der im Harn ausgeschiedenen Östrogene beim *adrenogenitalen Syndrom*, wie sie sich in 2 unserer Fälle zeigt, ist offensichtlich. Diese Östrogene können Umwandlungsprodukte der Androgene sein [5].

7. Röntgenuntersuchung

a) Thoraxaufnahme. – Eine Thoraxaufnahme sollte in jedem Fall im Rahmen der übrigen kardiologischen

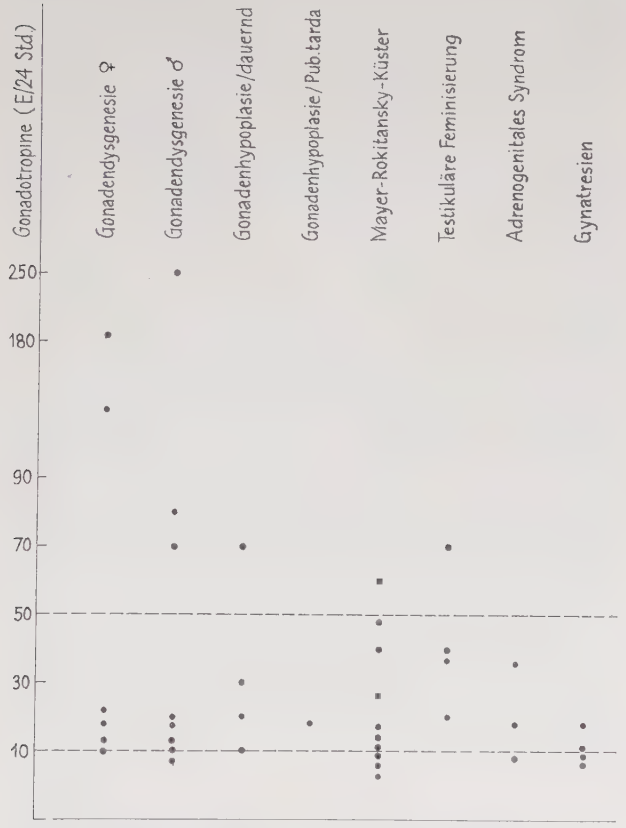

Abb. 7. Gonadotropinwerte nach Krankheitsbildern.

Abklärung erfolgen. Bekanntlich muß bei einigen Formen der primären Amenorrhöe mehr mit kongenitalen Herzvitien gerechnet werden als im Normalkollektiv. Im Vordergrund steht bei der *Gonadendysgenesie* die Aortenisthmusstenose [1, 6, 44]. Andere Vitien und Shunts (Mitralstenose, Pulmonalstenose, offener Ductus Botalli und Ventrikelseptumdefekt) bei primärer Amenorrhöe sind in der Literatur beschrieben,

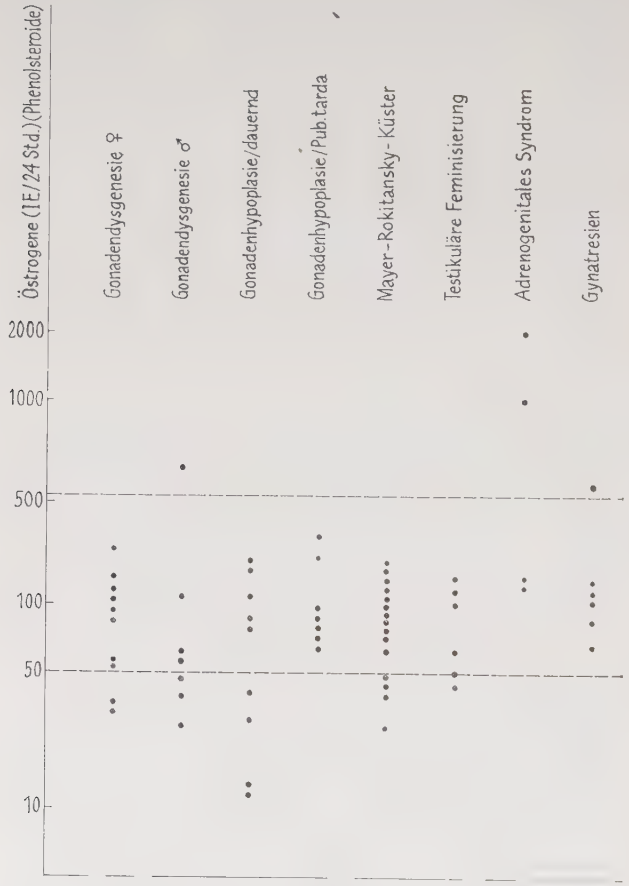

Abb. 8. Östrogene (Phenolsteroide) nach Krankheitsbildern.

kommen jedoch viel seltener vor. In einem unserer Fälle von «männlicher» Gonadendysgenesie besteht zusammen mit Kleinwuchs und Pterygium (Turner-Syndrom) eine Aortenisthmusstenose.

Bei den Fällen mit *Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom* wurde 1 kongenitales Aortenaneurysma gefunden, in einem anderen Fall sind Bronchiektasen vorhanden.

b) Urographie. – Das relativ häufige Vorkommen urologischer Mißbildungen bei genitalen Entwicklungsstörungen weist auf die Wichtigkeit der urologischen Abklärung hin. Von den 22 Fällen mit *Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom* weisen 4 eine urologische Mißbildung auf: Aplasie der rechten Niere, Beckenniere, Doppelung eines Nierenbeckens und Ureter fissus. Relativ häufig sind urologische Mißbildungen auch bei der *Gonadendysgenesie*. In 3 Fällen wurden gefunden: Beckenniere, Blasenmißbildung und Ureter fissus.

c) Skelettaufnahmen. – Die Verzögerung des Knochenalters, wie sie bei der *Gonadendysgenesie* in den meisten Fällen nachgewiesen wird, kann an Hand von Aufnahmen des Handskeletts untersucht werden. Bei 12 diesbezüglich untersuchten Fällen entspricht das Knochenalter nur 4mal dem Lebensalter. Eine signifikante Korrelation zu den Östrogenwerten ergibt sich nicht.

Bei der *Gonadenhypoplasie* findet sich bei den untersuchten Fällen keine Verzögerung des Knochenalters, ebenso nicht bei den anderen Krankheitsbildern.

Die *Osteoporose*, die wahrscheinlich wie die Verzögerung des Knochenalters eine Folge des Östrogenmangels ist, wird weniger häufig gefunden (4mal in 12 Fällen von Gonadendysgenesie).

Eine Beschleunigung des Knochenalters zeigen als typisches Symptom die Fälle von *adrenogenitalem Syndrom*.

d) Retropneumoperitonaeum. – Diese Röntgenuntersuchung ist bei *adrenogenitalem Syndrom*, insbesondere

bei Tumorverdacht, angezeigt. Bei zwei unserer Patientinnen wurde diese Untersuchung durchgeführt; in beiden Fällen wurden beidseits vergrößerte Nebennieren gefunden.

e) Kolpohysterographie. – Sie ist notwendig und nützlich bei Fällen mit Verdacht auf Urogenitaltuberkulose oder zum Nachweis eines Sinus urogenitalis bei adrenogenitalem Syndrom. In einem unserer Fälle von Genitaltuberkulose konnten intrauterine Synechien nachgewiesen werden.

Weitere Röntgenuntersuchungen, z. B. der Wirbelsäule, des Schädels, eine Beckenübersicht oder eine Holzknecht-Untersuchung, sind in bestimmten Fällen zum Nachweis von Mißbildungen angezeigt (Wirbelanomalien bei Gonadendysgenesie, Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom und testikulärer Feminisierung, Darmanomalien beim Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom).

8. Curettage

Die Curettage kann in gewissen Fällen als Hilfsmethode nützlich sein. In unseren Fällen von Gonadendysgenesie, Gonadenhypoplasie und adrenogenitalem Syndrom, wo sie zur Anwendung kam, zeigte sich ein atrophisches Endometrium. In Fällen mit Verdacht auf Genitaltuberkulose sollte die Curettageuntersuchung nicht unterlassen werden. In einem unserer Tuberkulosefälle brachte sie die diagnostische Klärung.

9. Laparotomie

Die Laparotomie als eingreifendste Untersuchungsmethode ist heute vor allem bei Fällen mit weiblichem Geschlecht indiziert, wo die endgültige Differenzierung zwischen Gonadendysgenesie und Gonadenhypoplasie erfolgen soll. Hier sollte sie in allen Fällen, wenn immer möglich, durchgeführt werden.

Bei der *Gonadendysgenesie und Gonadenhypoplasie* bietet sich bei der Laparotomie meist ein einheitliches Bild: Die Genitalorgane sind normal weiblich angelegt,

jedoch nicht altersgemäß entwickelt. Der Uterus ist meist mandel- bis walnußgroß und verschwindet meist in der Peritonäalfalte. Die Tuben sind sehr dünn und erscheinen länger als normal. An der typischen Stelle der Ovarien finden sich weiße, maximal 0,5 cm breite bis zu 4 cm lange Keimleisten, Keimplatten oder Keimstränge. Makroskopisch läßt sich die Diagnose der Gonadendysgenesie nicht stellen. Aus unseren Fällen ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem makroskopischen Befund der Gonadendysgenesie und der Gonadenhypoplasie. In einem Fall von Pubertas tarda fand sich ein verkleinertes Ovar mit kleinen Cysten an der Oberfläche.

Das Syndrom der großen, weißen, polycystischen Ovarien (Stein-Leventhal-Syndrom) [41, 42] findet sich bei unseren operierten Fällen unter den Gonadenhypoplasien nicht. Allerdings kann es primäre Amenorrhöefälle geben, die diesen Befund aufweisen, obwohl es typischer ist, wenn die Amenorrhöe *nach* der ersten Blutung einsetzt [37].

Typische Befunde zeigen bei der Laparotomie das *Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom* (Uterus ohne Endometriumhöhle, zweigeteilt, die Hälften verjüngen sich nach medial und zeigen kolbige Auftreibungen gegen die Ovarien, Vereinigung der Uterushörner hinter der Blase in einem bindegewebig-muskulösen Köpfchen) und die *testikuläre Feminisierung* (Uterus fehlt, glatte, weißliche Gonaden in Inguinalstellung oder Ovarialstellung, von den Gonaden Stränge bis zum Ende der Vagina).

Ein echter Hermaphrodit oder ein Fall mit Agonadismus, die zur sicheren Diagnosestellung ebenfalls einer Laparotomie bedürfen, existiert in unserem Untersuchungsgut nicht.

10. Histologie

Die endgültige Unterscheidung zwischen Gonadendysgenesie und Gonadenhypoplasie bringt immer die

histologische Untersuchung des Probeexcisats aus den Gonaden.

Die Fälle von *Gonadendysgenesie* weisen unter dem Keimplattenepithel ein plumpes Bindegewebsfasergerüst auf; unter der Vasculosa liegen Konvolute von Schläuchen und Zellsträngen, die als Rete ovarii angesprochen werden. Im Hilus werden meist große, helle, paraganglionäre Zellen (Hiluszellen) gefunden. Als wesentlichster Befund ist das Fehlen von Keimepithel und Keimzellen, also der corticalen Elemente der Gonade, für die Diagnose einer Gonadendysgenesie maßgebend.

Unsere histologisch ausgewerteten Fälle von *Gonadenhypoplasie* weisen im allgemeinen einen für das Ovar typischen Aufbau mit Einlagerung von mehr oder minder ausgebildeten Primärfollikeln, gelegentlich auch Follikelcysten auf.

Die histologische Untersuchung der Testes bei der *testikulären Feminisierung* zeigt Samenkanälchen von embryonalem Charakter, die von undifferenzierten und gelegentlich von spärlichen, bis zu Sertoli-Zellen ausgereiften Zellen (2 von 12 Fällen) ausgekleidet sind. Selten finden sich auch Spermatogonien und höhere Stufen der Spermiogenese (1 Fall von 12). Die Fälle, wo Sertoli-Zellen oder Spermatogonien nachgewiesen wurden (Tubulusapparat am weitesten differenziert), zeigen auch die stärkste Entwicklungshemmung mit vollkommener Vaginalaplasie (1 Fall) oder einer Vaginalänge von 2 cm (2 Fälle).

Leydigsche Zwischenzellen wurden in allen histologisch untersuchten Fällen nachgewiesen. Eine Verdickung der bindegewebigen Hülle der Samenkanälchen fand sich in 1 Fall und ein tubuläres Adenom, wie es häufig bei testikulärer Feminisierung beschrieben wird [30], ebenfalls in 1 Fall.

11. Verlaufsbeobachtung

Patientinnen mit *Gonadenhypoplasie* lassen gelegent-

lich die Hoffnung offen, später spontan zu menstruieren. So konnten wir bei 10 Patientinnen mit primärer Amenorrhöe eine Verzögerung der spontanen Menarche in das 19. bis sogar 31. Lebensjahr beobachten. Von diesen Patientinnen haben wir nur in 1 Fall einen Laparotomiebefund, der die oben beschriebenen kleinen, cystischen Ovarien ergab. 4 von diesen Patientinnen (Menarche mit 19, 20, 21 bzw. 25 Jahren) unterscheiden sich mit ihrem hypoplastischen Habitus und den spärlich entwickelten Mammae, Axillar- und Pubesbehaarung kaum von einer Patientin mit Gonadendysgenesie und Normalwuchs. Bei den übrigen Patientinnen dieser Serie ist der Habitus unauffällig fraulich, und die sekundären Geschlechtsmerkmale sind normal ausgebildet.

Soviel bis jetzt bekannt ist, haben von diesen 10 Patientinnen mit Pubertas tarda 4 normal geboren (Menarche mit 19, 20, 22 bzw. 25 Jahren), wovon eine 11 Kindern das Leben schenkte! Eine andere – diese sei kuriositätshalber erwähnt – hatte nach langdauernder Hormonbehandlung in ihrem 25. Lebensjahr zum erstenmal eine spontane Periode, von da an aber pro Jahr kaum mehr als zwei Blutungen, heiratete mit 33 Jahren einen Witwer mit 7 Kindern und schenkte diesem in der Folgezeit noch 3 weitere Kinder.

Zusammenfassung. – 1. Angesichts des durchschnittlichen Menarchealters von 14,3 Jahren, gegenüber 17,6 Jahren um die Jahrhundertwende, kann heute von einer primären Amenorrhöe gesprochen werden, wenn die Menarche bis zum 18. Altersjahr nicht aufgetreten ist.

2. Ein Einteilungsschema der primären Amenorrhöe nach pathogenetischen Gesichtspunkten wird vorgelegt.

3. Bei 101 zusammengestellten Fällen von primärer Amenorrhöe halten sich als die beiden häufigsten Formen die Gonadenhypoplasie (26%) und die Gonadendysgenesie (24%) ungefähr die Waage. An dritter

Stelle stehen die Fälle mit Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom (22%), gefolgt von den Fällen mit testikulärer Feminisierung (12%), adrenogenitalem Syndrom mit kongenitaler Nebennierenrindenhyperplasie (6%) und Gynatresien (9%) als weniger häufigen Krankheitsbildern.

4. Ein rationeller Untersuchungsgang wird vorgeschlagen und die Symptomatologie der 101 ausgewerteten Fälle an Hand dieses Abklärungsprocedere dargestellt.

Summary. – 1. In view of the average menarche age of 14.3 years—compared to 17.6 years at the beginning of this century—primary amenorrhea must be diagnosed if the menarche has not occurred by the age of 18 years.

2. The classification of primary amenorrhea according to pathogenesis is presented.

3. In 101 patients with primary amenorrhea the following basic diagnosis was established: gonadal hypoplasia (26%) and gonadal dysgenesis (24%) were found most frequently and in approximately equal proportions. Third in order of importance were the cases with Mayer-Rokitansky-Küster syndrome (22%), followed by the less numerous cases with testicular feminization (12%), adrenogenital syndrome with congenital hyperplasia of the suprarenal gland (6%), and gynatresia (9%).

4. A rational examination procedure is suggested and the symptomatology of the 101 patients demonstrated on the basis of this method.

1. Albright F., Smith P. H. und Frazer R.: Amer. J. Sci. *204*, 625 (1942). – 2. Barr M. L. und Bertram E. G.: Nature (Lond.) *163*, 676 (1949). – 3. Bierich J. R.: Ann. paediat. (Basel) *177*, 241 (1951). – 4. Bierich J. R.: Med. Bild *1*, 7 (1958). – 5. Bierich J. R.: in 37. – 6. Bock H. E. und Zipp H.: Ärztl. Wschr. *10*, 593 (1955). – 7. Briggs D. K. und Kuppermann H. S.: J. clin. Endocr. *16*, 1163 (1956). – 8. Buchborn

E.: in: Klinik der Gegenwart, Bd. X, S. 100. Urban & Schwarzenberg, München/Berlin 1960. – 9. Carpentier P. J.: Bull. Soc. belge Gynéc. Obstét. *26*, 146 (1956). – 10. Childs B., Gumbach M. M. und van Wyk J. J.: J. clin. Invest. *35*, 213 (1956). – 11. Dannon M. und Sachs L.: Lancet *1957*/II, 20. – 12. Ehrengut W.: Z. Kinderheilk. *77*, 322 (1955). – 13. Elliot G. A., Sandler M. B. und Rabinowitz D.: J. clin. Endocr. *19*, 995 (1959). – 14. Ford C. E., Jones K. W., Polani P. E., de Almeda J. C. und Briggs J. H.: Lancet *1959*/I, 711. – 15. Hauser G. A.: Testikuläre Feminisierung [in 37, S. 261]. – 16. Hauser G. A.: Gonadendysgenesie [in 37, S. 304]. – 17. Hauser G.A., Gloor F., Stalder G., Bodis J., Keller M., Goerre J. und Gouw W. L.: Schweiz. med. Wschr. *90*, 1486 (1960). – 18. Hauser G. A., Keller M. und Wenner R.: Schweiz. med. Wschr. *86*, 299 (1956). – 19. Hauser G. A., Koller Th., Wenner R. und Gloor F.: Schweiz. med. Wschr. *87*, 1573 (1957). – 20. Hauser G. A., Obiri J. A., Valaer M., Erb H., Mueller Th., Remen U. und Vanaenen P.: Gynaecologia (Basel) *152*, 279 (1961). – 21. Hauser G. A. und Schreiner W. E.: Schweiz. med. Wschr. *91*, 381 (1961). – 22. Hengge A.: Mschr. Geburtsh. *17*, 24 (1903). – 23. Jacobs P. A., Baikie A. G., Brown W. M. C., Forrest H., Roy I. R., Stewart J. S. S. und Lennon B.: Lancet *1959*/II, 591. – 24. Jost A.: Arch. Anat. micr. Morph. exp. *36*, 271 (1947). – 25. Kaeser O.: Gynaecologia (Basel) *127*, 220 (1949). – 26. Kessler A.: Geburtsh. u. Frauenheilk. *1*, 31 (1949). – 27. Kika K., Suzuki M. und Kandatzu Y.: Gynaecologia (Basel) *143*, 33 (1957). – 28. Las Casas dos Santos: Z. Geburtsh. Gynäk. *14*, 140 (1888). – 29. Maggi A. V.: Arch. Sci. med. *87*, 86 (1949). – 30. Morris J. Mc L.: Amer. J. Obstet. Gynec. *65*, 1192 (1953). – 31. Netter A., Lumbroso P., Vaneva H. und Bellaisch J.: Ann. Endocr. (Paris) *5*, 994 (1958). – 32. Novak J.: Amer. J. Obstet. Gynec. *45*, 856 (1943). – 33. Orel H.: Z. Konstit.-Lehre (Berlin) *14*, 573 (1929). – 34. Overzier C.: Acta endocr. (Kbh.) *21*, 97 (1956). – 35. Overzier C.: Schweiz. med. Wschr. *87*, 285 (1957). – 36. Overzier C.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. *64*, 425 (1958). – 37. Overzier C. (Hrsg.): Die Intersexualität. Georg Thieme, Stuttgart 1961. – 38. Perrault M., Klotz B. und Honnet E.: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris *67*, 79 (1951). – 39. Phaneuf L. E.: Amer. J. Obstet. Gynec. *53*, 48 (1947). – 40. Philipp E., Staemmler H. J. und Stange H. H.: Med. Klin. *50*, 1591 (1955). – 41. Philipp E. und Stange H. H.: Acta endocr. (Kbh.) *17*, 388 (1954). – 42. Philipp E. und Stange H. H.: Med. Klin. *52*, 2120 (1957). – 43. Philipp E. und Stange H. H.: Wien. klin. Wschr. *71*, 563 (1959). – 44. Polani P. E., Hunter W. F. und Lennox B.: Lancet *1954*/II, 120. –

45. Prader A.: Das adrenogenitale Syndrom. In: Labhart A.: Klinik der inneren Sekretion. Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1957. – 46. von Rechenberg H. K.: Cardiologia (Basel) *39*, 305 (1961). – 47. Rippmann E. T.: Gynaecologia (Basel) *157*, 77 (1964). – 48. Roessle R.: Wachstum und Altern. Bergmann, München 1922. – 49. Schreiner W. E.: Geburtsh. u. Frauenheilk. *19*, 1110 (1959). – 50. Sele V. und Trolle D.: Dan. med. Bull. *7*, 101 (1960). – 51. Swyer G. J. M.: Brit. med. J. *1957*/I, 1421. – 52. Teter J. und Tarlowski R.: Bull. Soc. belge Gynéc. Obstét. *28*, 297 (1959). – 53. Turner H. H.: Endocrinology *23*, 566 (1938). – 54. Vague J.: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris *67*, 1164 (1951). – 55. Varney R. F., Kenyen A. T. und Koch F. C.: J. clin. Endocr. *2*, 137 (1942). – 56. Wilkins L.: The diagnosis and treatment of endocrin disorders in childhood and adolescence, 2. Aufl. Ch. C. Thomas, Springfield 1957. – 57. Witschi E.: Experientia (Basel) *16*, 276 (1960).